

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

**Metástases ósseas - primeira manifestação
de carcinoma hepatocelular. A propósito de
um caso clínico**

Carlota Santos Garcia Marques Sobral

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Metástases ósseas - primeira manifestação de carcinoma hepatocelular. A propósito de um caso clínico

Carlota Santos Garcia Marques Sobral

Orientado por:

Dr^a Sandra Braz

MAIO'2020

RESUMO

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é a neoplasia do fígado mais comum e uma das mais letais. Apesar de avanços ao nível do diagnóstico, é frequentemente diagnosticada em estadios avançados, com cerca de 1/3 dos doentes a apresentar metastização óssea. No entanto, a metastização óssea é infrequentemente descrita como manifestação inicial do CHC.

Apresenta-se o caso, de um doente com lesões ósseas líticas espinhais, com investigação etiológica, a culminar nos diagnósticos de CHC e Mieloma Múltiplo (MM).

Homem, 54 anos, melanodérmico, sem antecedentes pessoais relevantes, com história de 6 semanas de dor lombar intensa e fadiga. Boa performance status com exame objetivo com dor à palpação no hipocôndrio direito. Na avaliação analítica apresentava hemoglobina 11,7 g/dL, enzimas hepáticas aumentadas e bilirrubina séria, creatinina e cálcio normais. Serologia para o vírus da Hepatite B (HBV) compatível com Hepatite B Crónica e níveis séricos de α -fetoproteína (943 ng/ml) muito elevados. Eletroforese de proteínas com banda nas regiões β e γ , e componente biclonal IgA lambda na imunofixação sérica.

No Mielograma revelou-se um aumento de plasmócitos que constituíam 20% da celularidade total. Nos estudos imagiológicos, revelaram-se múltiplas lesões líticas nos corpos vertebrais de D6 a L2. Na tomografia computadorizada abdominal, fígado ligeiramente aumentado, com margens irregulares e múltiplas área nodulares parenquimatosas, confluentes, a sugerir CHC.

Com diagnósticos de CHC e MM estabelecidos para discriminar a etiologia das lesões líticas, realizou-se biópsia óssea guiada por TC. Os resultados histopatológicos e imuno-histoquímicos foram compatíveis com metástases de CHC.

Este caso ilustra o desafio diagnóstico etiológico de lesões ósseas líticas, entre duas doenças com potencial envolvimento ósseo. A coexistência de CHC e MM poderá refletir uma etiopatogénese comum. O vírus da hepatite B, para além de hepatotrópico, é hipotetizado a sua associação com o aumento do risco para o MM, por estimulação antigénica crónica.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of liver tumor and one of the most lethal cancers. Despite advances in diagnosis, it is frequently diagnosed at an advanced stage and about 1/3 of these patients have bone metastasis. However, bone metastasis are infrequently described as HCC first clinical manifestation.

We herein present a patient with lytic lesions of the spine in whom the etiological investigation led to HCC and multiple myeloma (MM) diagnoses.

A 54-year-old black man with uneventful personal history presented with 6-weeks history of severe low back pain and fatigue. The patient performance status was good and on clinical examination he had right hypocondrium tenderness. Blood tests showed hemoglobin 11.7 g/dL, elevated liver enzymes and normal serum bilirrubine, creatinine and calcium. Hepatitis B virus (HBV) serology was compatible with chronic hepatitis B and serum α -fetoprotein (943 ng/ml) was very elevated. Serum protein electrophoresis revealed one band in β and γ regions and serum immunofixation showed a biclonal component IgA lambda. Bone marrow aspirate smear revealed increased plasma cells with 20% of total celullarity. Spine imaging studies showed multiple lytic lesions on vertebral bodies from D6 to L2. On abdominal computed tomography (CT) scan, the liver was slightly enlarged, with irregular edges and multiple confluent parenchymal nodules suggesting HCC. HCC and MM diagnoses were established and in order to discriminate the bone lesions etiology, a lumbar spine CT-guided biopsy was done. Histopathological and immunohistochemistry findings were compatible with HCC metastasis.

This case illustrates the challenge on etiologic diagnosis of lytic bone lesions when two diseases with potencial bone involvement are present. The coexistence of HCC and MM may reflect a common etiopathogenesis. In addition to being a hepatotropic virus, it was hypothesized that HBV could be associated with increased risk of MM due to chronic antigenic stimulation.

Palavras-chave: Carcinoma Hepatocelular, Vírus da Hepatite B, Metastização, Lesões Ósseas, Mieloma Múltiplo

Key words: Hepatocellular Carcinoma, Hepatitis B Virus, Metastization, Bone Lesions, Multiple Myeloma.

Lista de Abreviaturas e Acrónimos:

ADN- Ácido Desoxirribonucleico

Ac anti-HBs- Anticorpo do antígeno de superfície do vírus da Hepatite B

Ac anti HBc- Anticorpo do antígeno do core do vírus da Hepatite B

Ac anti-HBe- Anticorpo do antígeno de replicação viral do vírus da Hepatite B

AgHBe- Antígeno de replicação viral do vírus da Hepatite B

AgHBs- Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B

BCLC- *Barcelona Clinic Liver Cancer Staging*

CHC- Carcinoma Hepatocelular

EASL- *European Association for the Study of the Liver*

ECOG- *Eastern Cooperative Oncology Group*

ERE- Eventos Relacionados com o Esqueleto

FDA- *Food and Drug Administration*

HSM- Hospital de Santa Maria

MELD- *Model for End-Stage Liver Disease*

MM- Mieloma Múltiplo

NCCN- *National Comprehensive Cancer Network*

OMS- Organização Mundial de Saúde

OS- *Overall Survival*

RM- Ressonância Magnética

SU- Serviço de Urgência

TC- Tomografia Computorizada

VHB- Vírus da Hepatite B

VHC- Vírus da Hepatite C

VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	7
CASO CLÍNICO	13
DISCUSSÃO	17
CONCLUSÕES	27
AGRADECIMENTOS	28
BIBLIOGRAFIA	29

INTRODUÇÃO

Segundo dados da *Global Cancer Statistics 2018*, da Organização Mundial de Saúde (OMS), o cancro do fígado é uma das neoplasias que revelou um aumento da incidência e da taxa de mortalidade. Ocupa o 6º lugar como neoplasia maligna mais frequente a nível mundial e é a 4ª causa de morte relacionada com cancro.¹

Também de acordo com a OMS, o cancro do fígado é uma das neoplasias mais letais, com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de apenas 18%, só sendo ultrapassada pelo cancro pancreático², prevendo-se que será a causa de morte de mais de 1 milhão de pessoas em 2030.³

Os tumores primários do fígado englobam um grupo muito heterogéneo de entidades, com diferentes características histológicas e prognósticos, de acordo com o subtipo histológico e estadio. O carcinoma hepatocelular (CHC) é o subtipo mais frequente (85-90%), seguido do colangiocarcinoma intrahepático (10%) e de outras neoplasias mais raras como o tumor fibrolamelar e o hepatoblastoma pediátrico, entre outras.⁴

As infeções pelos vírus da hepatite B e da hepatite C e o alcoolismo são as principais causas do CHC, e a cirrose hepática, de qualquer etiologia, o principal fator de risco para o desenvolvimento desta neoplasia. Os programas de rastreio para deteção precoce do CHC têm sido implementados em diversos países, mostraram ser custo-eficazes e contribuíram para um aumento da sobrevida dos doentes. Contudo, existe uma proporção significativa de doentes em que o CHC é a manifestação inicial da doença hepática, nomeadamente doentes infetados pelo vírus da hepatite B (VHB) e com doença nesse contexto.^{2,5}

A infeção crónica pelo VHB é a infeção viral mais comum e um problema de saúde pública a nível mundial, afetando mais de 350 milhões de pessoas.^{6,7} Globalmente, é a causa de pelo menos 1/3 dos casos de cirrose hepática e de 20% dos casos de CHC em países desenvolvidos *versus* 60% nos subdesenvolvidos.⁸

Os indivíduos com infeção pelo VHB e pelo vírus da hepatite C (VHC) têm um risco aumentado de desenvolver cirrose hepática e CHC. Em termos geográficos, o CHC predomina na China, noutros países do Sudeste Asiático e na África subsariana,

em paralelo com as elevadas taxas de infeção pelo VHB (20-35 casos por cada 100 000 habitantes) nesses países.⁵

Em termos globais, este é um tumor com maior prevalência masculina, com um rácio de 2:1-4:1, e a sua incidência aumenta com a idade, com pico aos 65-70 anos.⁸ No entanto, na população asiática e africana, onde a infeção pelo VHB e a transmissão vertical e perinatal do vírus é mais prevalente, a idade média do diagnóstico de CHC reduz-se para os 40-50 anos.⁹ A evolução da infeção aguda pelo VHB está intrinsecamente dependente da idade do indivíduo aquando do primeiro contato viral. Quando este ocorre durante o parto ou no puerpério, 95% dos neonatos desenvolvem infeção crónica em contraposição a apenas 20-30% das crianças que contactam com o VHB entre primeiro ano e os 5 anos e de apenas 5% nos adultos.⁶

O VHB infeta predominantemente os hepatócitos, não sendo um vírus citopático, e introduz-se no genoma do hospedeiro. Na infeção crónica são referidas várias fases, uma fase inicial de imunotolerância, seguindo-se uma fase de ativação imune, outra de controlo imune ou de portador inativo do vírus e, em alguns casos, ocorre ainda, a fase de reativação imune, que resulta em episódios de hepatite aguda num substrato de hepatite crónica.¹⁰

A lesão hepática, o controlo do vírus pelo hospedeiro e o subsequente desenvolvimento clínico da infeção assumem-se como um processo multifatorial e multifásico, dependente da interação entre fatores ambientais, virais e da resposta do sistema imunitário do hospedeiro, sabendo-se que da infeção primária ao desenvolvimento do CHC decorrem vários anos.^{11,6}

A infeção crónica pelo VHB deve-se à ineficácia do hospedeiro de desencadear uma resposta imunitária completa e eficaz, resultando em persistência viral, possivelmente pela capacidade do VHB em manipular as respostas do sistema imunitário inato do hospedeiro.¹⁰

O CHC e a relação VHB-neoplasia são o protótipo de cancro associado a inflamação. A infeção viral desencadeia uma resposta imunitária no hospedeiro, com libertação de citocinas e espécies reativas de oxigénio genotóxicas, que predispõe à necrose dos hepatócitos e à ativação da cascata de fibrose. Desta forma, a inflamação crónica terá um papel vital, com aceleração dos ciclos de replicação, apoptose e

regeneração celular, que conduz a uma necroinflamação crônica que, por sua vez, aumenta o risco de mutações pontuais, de alterações cromossômicas e de mudanças epigenéticas, desregulação da transcrição genética e formação de nódulos, culminando no estabelecimento de cirrose e na eventual transformação maligna dos hepatócitos.^{12,13,14,15,16}

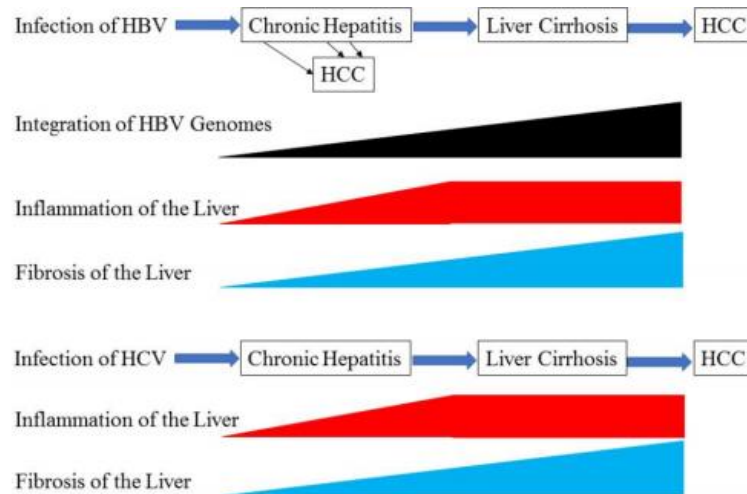


Figure 1. Occurrence of HCC in natural course of HBV and HCV infection.

Figura 1. Ocorrência do CHC na história natural da infecção pelo HBV e HVC¹³

As várias meta-análises publicadas mostram que indivíduos diferentes reagem de forma diferente à infecção pelo VHB. Colocaram-se, portanto, várias questões acerca dos fatores que predisõem à transformação maligna dos hepatócitos nos doentes infectados pelo VHB.

De acordo com Hemming AW *et al*, o desenvolvimento do CHC no contexto da infecção pelo VHB, está associado a vários fatores de risco, quer associados ao vírus quer ao hospedeiro.⁹ Destes ressaltam-se o género masculino, a idade avançada, história familiar de CHC, transmissão perinatal da infecção, co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou pelo VHC, níveis persistentemente elevados de ácido desoxirribonucleico (ADN) viral, positividade do antígeno e (AgHBe) do VHB, cirrose hepática, níveis de alanina aminotransferase (ALT) persistentemente elevados (superiores a 45 U/L) e o genótipo C. O genótipo C do VHB apresenta uma

seroconversão mais tardia do AgHBe, está associado a doença hepática mais grave e a uma progressão mais acelerada de fibrose-cirrose-carcinoma.^{15,17}

Em relação à prevenção do CHC, esta inclui várias medidas, entre as quais a vacinação do VHB e a instituição de terapêutica antiviral nos doentes com infeção crónica.

Em teoria, o CHC associado ao VHB é uma doença prevenível, o que foi comprovado num estudo conduzido pelo *Taiwan Hepatoma Study Group*, que avaliou os efeitos de uma campanha de vacinação contra o VHB em Taiwan, entre 1983 e 2004, tendo como população alvo todas as crianças entre os 6 e os 9 anos. Através do seguimento da população e após análise dos dados, confirmou-se uma redução de positividade HBsAg de cerca de 10% na população jovem em 1984, para apenas 1,3% em 1994, e de igual forma, uma redução do CHC de 0,7 por 100.000 habitantes em 1980 antes da introdução da vacina, para uma queda entre 1996 e 1999 para 0,19 por 100.000 habitantes, comprovando-se a possibilidade de prevenção da neoplasia.^{18,8}

Na infeção crónica, as medidas profiláticas para prevenir o desenvolvimento neoplásico incluem a supressão da replicação viral e, por vezes, a reversão das anomalias moleculares do genoma do hospedeiro induzidas pelo VHB, sendo os objetivos da terapêutica antiviral a perda do antígeno de superfície (AgHBs) do vírus e a seroconversão a anti-HBs.^{19,12}

A terapêutica antiviral baseou-se inicialmente no interferão- α peguado e em 5 análogos nucleosídeos. Atualmente, o entecavir e o tenofovir são considerados, quer pela superioridade da eficácia terapêutica quer pelos efeitos adversos reduzidos, fármacos de primeira linha que mostraram reduzir a evolução para CHC e a recorrência viral no pós-operatório de CHC operável.^{16,20} No entanto, a literatura reitera que, apesar de ocorrer diminuição do desenvolvimento neoplásico, o seu risco não é eliminado, mesmo quando o doente se mantém em remissão virológica sob terapêutica.¹⁶

Além das campanhas de vacinação do VHB e do tratamento dos doentes com infeção crónica, outra das medidas que visa a diminuição da incidência do CHC é o diagnóstico precoce da infeção crónica. Um dos problemas principais nesta área é que a grande maioria destes doentes e daqueles com cirrose hepática é assintomática, tornando difícil o diagnóstico destas entidades e do CHC em fases precoces. Em Portugal, de

acordo com Coelho M *et al*, 90% da população com infeção crónica pelo VHB desconhece esse facto, sendo expectável a dificuldade de diagnóstico precoce de qualquer das patologias subsequentes à infeção.^{2,21,13,22} A infeção crónica pelo VHB é assim considerada como o “assassino silencioso” e muitos adultos infetados são diagnosticados numa fase tardia, levando a um atraso na instituição da terapêutica.^{14,22}

O rastreio do CHC em doentes com cirrose aumenta a possibilidade de diagnóstico precoce e, por consequência, de tratamento eficaz e aumenta também a sobrevivência global. Contudo, segundo a *European Association for the Study of the Liver* (EASL), o rastreio ecográfico só será custo-eficaz em casos específicos, pelo que só deve ser realizado em indivíduos com fatores de risco identificados.^{13,9,23}

Na fase inicial da doença os indivíduos com CHC são frequentemente assintomáticos pelo que a neoplasia é, na maioria dos doentes, diagnosticada numa fase avançada e com uma sobrevida média inferior a 1 ano.⁴ As manifestações clínicas mais frequentes nessa fase inicial são habitualmente inespecíficas e incluem sintomas constitucionais, como anorexia, fadiga e perda ponderal, desconforto e distensão abdominal. À data do diagnóstico, o CHC apresenta-se frequentemente com metastização intra-hepática e extra-hepática. Os locais de metastização extra-hepática mais frequentes são o pulmão, os gânglios linfáticos abdominais e o osso. A metastização é considerada um marcador de agressividade tumoral e não um fator independente de prognóstico, apesar da sobrevida destes doentes ser reduzida.^{24,25}

O prognóstico do CHC depende de vários fatores, nomeadamente das dimensões tumorais e das opções terapêuticas disponíveis. Na sua grande maioria, as terapêuticas são dirigidas aos estadios precoces da doença, com taxas de sobrevivência aos 5 anos mais favoráveis, com cerca de 50% dos doentes a sobreviver com transplante ou terapêutica cirúrgica de resseção. Nos casos de CHC avançado, devido ao *burden* tumoral elevado, na grande maioria dos casos são oferecidos tratamentos ablativos e terapêuticas sistémicas, nomeadamente com inibidores das proteínas cinases como o sorafenib, todas elas com eficácia terapêutica reduzida e com objetivo paliativo.²⁶

Apresenta-se o caso de um doente de 54 anos, natural de Cabo Verde, sem antecedentes pessoais relevantes, que foi internado por lombalgia intensa, com cerca de 6 semanas de evolução, refratária à terapêutica analgésica. A investigação realizada conduziu aos diagnósticos de hepatite B crónica, CHC e mieloma múltiplo (MM). Os

exames de imagem da coluna vertebral documentaram lesões líticas de vários corpos vertebrais dorsais e lombares. Atendendo a que quer o CHC quer o MM podem causar lesões líticas foi realizada biópsia de uma lesão da coluna lombar. Os achados histopatológicos e da imunohistoquímica foram compatíveis com metástase óssea de CHC.

O caso clínico aqui apresentado documenta o que foi atrás explanado. O doente manteve-se assintomático até algumas semanas antes do internamento e desconhecia o diagnóstico de infeção da hepatite B crónica. As queixas álgicas que motivaram o recurso aos serviços de saúde resultavam de metastização óssea extensa da coluna dorso-lombar e constituíram a manifestação clínica inaugural do CHC. Apesar da metastização extra-hepática ser frequente à data do diagnóstico, as lesões ósseas não são uma forma de apresentação habitual do CHC, como ocorreu no caso aqui apresentado.

Além do CHC foi feito o diagnóstico de MM, que também é responsável por lesões líticas, tendo representado um desafio acrescido no diagnóstico etiológico diferencial das lesões ósseas. Além de ser um vírus hepatotrópico, alguns autores admitem que o VHB é capaz de se replicar nos linfócitos, especulando-se que esta infeção possa contribuir para o desenvolvimento de doenças linfoproliferativas e do MM, quer pela introdução do vírus no genoma dos linfócitos quer pela estimulação antigénica crónica.^{27,28}

Apresenta-se o caso clínico e faz-se uma revisão do estado da arte no que a estes temas diz respeito.

CASO CLÍNICO

Doente do género masculino, 54 anos, melanodérmico, natural de Cabo Verde, residente em Portugal desde há 20 anos, trabalhador em empresa de construção civil. Internado no Serviço de Medicina 2A do Hospital de Santa Maria (HSM), em Novembro de 2018 por lombalgia e elevação das enzimas hepáticas.

Tratava-se de um doente sem seguimento médico regular, antecedentes pessoais relevantes ou patologias conhecidas. Negava internamentos ou cirurgias, bem como hábitos alcoólicos, toxifílicos ou tabágicos.

O doente referia ter estado clinicamente bem até cerca de 6 semanas antes do internamento, quando iniciou queixas de lombalgia intensa, com irradiação para o membro inferior esquerdo, constante e que agravava com os esforços. Negava traumatismo. Cerca de 2 semanas depois foi avaliado num Serviço de Urgência Hospitalar e teve alta medicado com tramadol, paracetamol e metamizol, mas sem alívio das queixas álgicas. Cerca de 3 semanas após o início da lombalgia iniciou “sensação febril” (não avaliou a temperatura corporal) de predomínio vespertino e acompanhada de sudorese. Nas 3 semanas seguintes o doente recorreu ao Centro de Saúde da área de residência e foi medicado com anti-inflamatório não esteróide e relaxante muscular, mas também sem melhoria clínica.

O doente negava alteração da coloração das escleróticas, dor abdominal, náuseas, vômitos, alteração do trânsito intestinal ou da coloração das fezes, perdas hemáticas, disúria, polaquiúria ou alterações da coloração da urina.

No dia 21/11/2018 recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do HSM por persistência do quadro clínico atrás descrito. Ao exame objetivo, à admissão no SU, o doente encontrava-se consciente, orientado e colaborante, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance status* 1. Estava apirético, eupneico em repouso e em ar ambiente, apresentava tensão arterial de 145/90 mmHg e frequência cardíaca de 101 bpm. As mucosas estavam coradas e hidratadas e as escleróticas anictéricas. Não apresentava estigmas de doença hepática crónica. À auscultação cardiopulmonar apresentava taquicardia, murmúrio vesicular mantido bilateralmente e simétrico, sem ruídos adventícios. À palpação o abdómen era mole e depressível, salientando-se dor à

palpação do hipocôndrio direito, sem defesa nem ascite. Os membros inferiores encontravam-se sem edema ou sinais de trombose venosa profunda. O doente referia dor à palpação das apófises espinhosas das vértebras lombares. Não apresentava compromisso da força muscular ou da sensibilidade nos membros inferiores.

Da avaliação laboratorial inicial destacavam-se: anemia normocítica normocrômica com Hb de 11,7 g/dl, contagens leucocitária e plaquetárias normais e elevação dos parâmetros inflamatórios (velocidade de sedimentação de 117 mm, proteína C reativa de 19,5 mg/dl). As transaminases (AST: 71 U/L, ALT: 232 U/L) e a GGT (373 U/L) estavam elevadas, a bilirrubina total e a albumina sérica eram normais, o INR era 1,30, o aPTT era de 25,9/29 segundos e o fibrinogénio estava elevado. O valor da creatinina sérica (0,9 mg/dL), a calcémia e o ionograma eram normais.

A ecografia abdominal superior realizada no SU mostrava fígado com aumento de dimensões do lobo caudado, sendo o esquerdo pequeno, com contornos irregulares e parênquima marcadamente heterogéneo, com algumas áreas hipocogéneas mal definidas. A veia porta estava permeável, o baço não apresentava alterações e não havia evidência de líquido ascítico.

O doente foi internado no Serviço de Medicina 2A para investigação diagnóstica e controlo das queixas algicas.

No contexto da investigação diagnóstica, foram realizados em internamento vários meios complementares de diagnóstico, entre eles avaliação analítica, tomografia computadorizada (TC) da coluna lombar, ressonância magnética (RM) da coluna dorso-lombar e TC torácica, abdominal e pélvica.

Na TC da coluna lombar foram identificadas lesões ósseas de tipo lítico em vários corpos vertebrais e a investigação foi complementada por RM. A RM da coluna dorso-lombar mostrou a presença de aspetos sugestivos de processo infiltrativo vertebral difuso, com múltiplas lesões ósseas de predomínio nos corpos vertebrais, com sinal heterogéneo, de modo mais exuberante em D2, D4, D7, D8, L1-L4 e S3. Identificou-se atingimento da asa direita do sacro e extensa lesão lítica no íliaco esquerdo, com disrupção cortical. Coexistiam ainda componentes de partes moles com maior expressão em D6-D7, atingindo o arco costal e insinuando-se para a cavidade torácica, e que em L2 tinham expressão paravertebral, foraminal e epidural à direita em

L2, que condicionava moldagem do saco tecal, bem como redução da permeabilidade do canal de conjugação L2-L3 direito. Estes achados eram sugestivos de depósitos secundários a necessitar de integração clínica.

Em termos laboratoriais, foram solicitadas serologias dos VHB, VHC e VIH. Os anticorpos (Ac) anti-VHC e anti-VIH 1 e 2 foram negativos. O doente apresentava AgHBs positivo, Ac anti-HBs negativo, Ac anti-HBc positivo, AgHBe negativo e Ac anti-HBe positivo. A carga viral (DNA viral) do VHB era de 336 UI/L. O valor da alfa-fetoproteína (943 ng/ml; valor de referência 0-10 ng/ml) estava elevado.

Na eletroforese das proteínas séricas, verificou-se a presença de banda em beta, com pico de 3 g/dl, e em gama. Foram solicitados doseamentos das imunoglobulinas e imunofixação das proteínas séricas e urinárias, que mostraram uma gamapatia biclonal IgA lambda, sem proteinúria de Bence-Jones. Tendo em conta estes resultados foi realizada colheita de sangue medular e o mielograma mostrou medula óssea normocelular, com ligeira inversão da relação granulocítica/eritroblástica (1.2/1), e um aumento de plasmócitos que constituíam 20% da celularidade total.

Perante os resultados laboratoriais atrás descritos (serologia do VHB compatível com hepatite B crónica AgHBe negativo e elevação marcada da alfa-fetoproteína sérica) foi realizada TC tóraco-abdómino-pélvica por suspeita de CHC. O exame mostrou fígado de dimensões aumentadas, à custa de ambos os lobos, de contornos bosselados e opacificação difusamente heterogénea com esboço de múltiplas áreas nodulares heterogéneas, confluentes, em ambos os lados; esplenomegália (maior eixo de cerca de 12 cm) de contornos regulares e homogénea; gânglios na janela aorto-pulmonar e infra-carinais, com menor eixo inferior a 1 cm, volumosas adenopatias epifrénicas à direita, a maior com cerca de 4,5 cm x 2 cm, e múltiplas adenopatias retroperitoneais e na raiz do mesentério com menor eixo infra-centimétrico. Estes achados eram sugestivos de CHC multicêntrico com metastização ganglionar.

Estabeleceram-se os diagnósticos de CHC e de MM e, como ambas as entidades podem ter envolvimento ósseo do tipo lítico, foi realizada biópsia percutânea, guiada por TC, da lesão lítica da coluna lombar (L1). Os achados morfológicos e da imunohistoquímica foram compatíveis com metástase de CHC.

Após discussão multidisciplinar do caso, com colegas de Hematologia e de Hepatologia, assumiram-se os diagnósticos definitivos de CHC multicêntrico com metastização ganglionar e óssea – estadio C de acordo com a classificação BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer Staging*) – e MM indolente sem indicação para terapêutica dirigida. Após estadiamento do CHC, foi decidido o início de terapêutica com sorafenib, administração de bisfosfonatos e analgesia com opióide.

Durante o internamento o doente apresentou picos febris, sem queixas sugestivas de foco infeccioso e com exames microbiológicos persistentemente negativos, assumindo-se febre paraneoplásica.

Nos meses seguintes, e apesar da terapêutica instituída, o doente teve uma deterioração clínica lenta e progressiva, traduzida por perda ponderal, instalação de queixas de anorexia e astenia, agravamento das queixas álgicas e perda da autonomia (ECOG 3).

Em Maio de 2019, cerca de 4 meses após o início do sorafenib, com a não melhoria das queixas álgicas, foi submetido a radioterapia externa conformacional 3D, no contexto paliativo antiálgico, sobre L1 a S2 e articulações sacro-ilíacas, mas apenas com melhoria ligeira da dor.

A TC realizada em Maio de 2019 mostrou aumento do número e das dimensões das múltiplas lesões hepáticas e franca progressão da doença metastática, particularmente da metastização a nível ósseo, com moldagem do canal medular e extenso envolvimento secundário do sacro. Para além disso, verificou-se atingimento do parênquima de ambos os campos pulmonares, do parênquima esplénico e do peritoneu, admitindo-se ainda envolvimento pleural direito e da glândula supra-renal esquerda.

Face ao agravamento clínico e progressão da doença intra-hepática e extra-hepática foi decido suspender sorafenib e manter os melhores cuidados de suporte. O doente acabou por falecer no dia 06/06/2019.

DISCUSSÃO

No capítulo anterior apresentou-se o caso de um doente com CHC e MM, ambos diagnosticados na sequência de investigação de lombalgia intensa atribuída a lesões líticas da coluna. As lesões ósseas foram a manifestação inicial do CHC que foi assim diagnosticado numa fase avançada. Concomitantemente, foi realizado o diagnóstico inaugural de hepatite B crónica, também assintomática até aquela data.

O CHC é um tumor epitelial que resulta da transformação maligna dos hepatócitos.²⁹ Como já foi referido, a infeção crónica pelo VHB predispõe a inflamação hepática crónica de baixo grau, intercalada por episódios de inflamação aguda de baixo grau, que evolui para fibrose e, por vezes, para cirrose constituindo esta um fator de risco para CHC. A evolução fibrose hepática-cirrose-carcinoma é uma tríade bastante comum no CHC, contudo no caso da infeção pelo VHB essa tríade não está obrigatoriamente presente. O VHB tem propriedades potencialmente oncogénicas, introduzindo-se no genoma das células hepáticas e levando à sobreexpressão de oncogenes e ao *down-regulation* de genes supressores de tumor. Em 25-40% dos casos de portadores crónicos do VHB, o fenómeno inflamatório somado à oncogénese viral culmina no desenvolvimento de CHC.¹⁰

Contudo, apesar dos fatores de risco para o desenvolvimento do CHC serem conhecidos e de terem sido instituídos programas de rastreio, esta neoplasia é frequentemente diagnosticada num estadio tardio da sua história natural, quando opções terapêuticas como a resseção cirúrgica e o transplante hepático já não podem ser instituídas, sendo o prognóstico reservado e as taxas de sobrevivência reduzidas. São apontados vários motivos para que isto ocorra.

Por um lado, a infeção crónica pelo VHB, um dos principais fatores etiológicos do CHC, é frequentemente assintomática e o carcinoma pode constituir a entidade reveladora da infeção. O caso clínico aqui apresentado é um exemplo desta situação. O doente era natural de um país africano que, à semelhança de outros países africanos, da Ásia e do Médio Oriente, apresenta taxas elevadas de infeção pelo VHB, no entanto desconhecia a infeção e não apresentava sintomas nem sinais sugestivos de doença hepática crónica. Na ecografia abdominal, o fígado tinha “contornos irregulares e parênquima marcadamente heterogéneo, com algumas áreas hipoeecogéneas mal

definidas”. Não foi realizado *fibroscan* neste doente pelo que não é possível atestar sobre a presença da tríade de fibrose-cirrose-CHC.

Por outro lado, o CHC é frequentemente assintomático nas fases iniciais da doença. Nestes casos, os doentes podem referir sintomas e sinais inespecíficos como astenia, anorexia, perda ponderal, dor abdominal, náuseas, vômitos e distensão abdominal. Nos casos em que há metastização extra-hepática, nomeadamente pulmonar ou óssea, as manifestações clínicas também são frequentemente inespecíficas contribuindo para o atraso no diagnóstico.³⁰ Nos doentes com doença hepática crónica já conhecida e compensada, um episódio de descompensação deve motivar sempre o despiste de CHC.⁴

Os programas de rastreio do CHC contribuíram para um diagnóstico mais precoce e devem ser instituídos em populações com fatores de risco reconhecidos e após uma avaliação individual. A decisão baseia-se no risco individual de desenvolvimento da neoplasia, na esperança média de vida e no custo económico envolvido. O rastreio está recomendado em indivíduos com cirrose com função hepática preservada (Child Pugh A ou B) e sem comorbilidades graves, que possam ser eficazmente tratados se diagnosticados com CHC.^{31,32,33} É ainda recomendado em doentes com infeção crónica pelo VHB, sem cirrose, pelo risco associado de desenvolvimento de CHC. A incidência anual do carcinoma nestes doentes é superior a 0.2%.³⁴

Para o rastreio, o método de eleição é a ultrassonografia, com uma sensibilidade de 60-80% e especificidade superior a 90%, apesar da sua dependência do operador.²³ Como alternativas, encontram-se em estudo marcadores tumorais, quer para rastreio quer para diagnóstico precoce, permitindo avaliações não-invasivas e objetivas. Destes, o teste mais comum é alfa-fetoproteína, usado no presente apenas como método de diagnóstico adjuvante e não como rastreio, existindo outros como des- γ carboxyprothrombin, lectin-bound α -fetoprotein, glypican 3, Golgi protein 73, e Dickkopf 1, que não revelaram ao presente utilidade superior.^{34,23}

Nos doentes que apresentam um nódulo ou massa hepática, sem características imagiológicas sugestivas de tratar-se de um hemangioma ou de hiperplasia nodular focal, deve ser sempre equacionada a hipótese de tratar-se de CHC, especialmente se esta for hipervascularizada, tenha o doente ou não diagnóstico de doença hepática crónica.²

Para o diagnóstico definitivo, as melhores técnicas de imagem são a TC hepática helicoidal e a RM hepática com contraste, apresentando uma sensibilidade superior a 80%.³³ Para o diagnóstico, assume-se como representativo a presença de um *shift vascular* com um *uptake* intenso de contraste na fase arterial, seguido de um *washout* na fase venosa tardia, tanto na RM como na TC.^{2,31} Em doentes com cirrose e com nódulos hepáticos maiores que 1 cm, com o padrão vascular reconhecido, é unicamente necessária a utilização de um método de imagem para o diagnóstico. Pelo contrário, em doentes sem cirrose e nos doentes com cirrose mas com nódulos com padrão vascular inconclusivo nos exames de imagem, a biópsia é necessária, de forma a obter-se uma avaliação histopatológica.^{2,32}

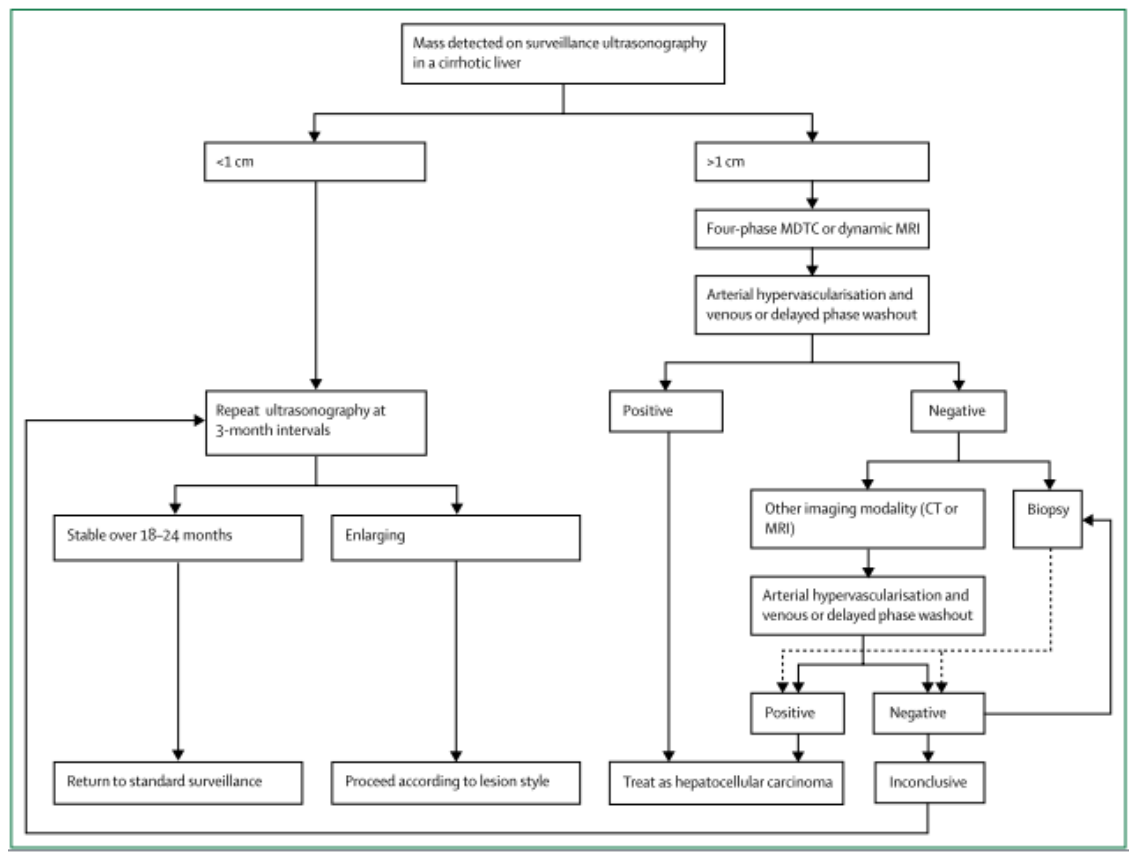


Gráfico 1- Abordagem diagnóstica de massa hepática em doente cirrótico³⁵

No caso aqui descrito, o doente apresentou-se inicialmente com lombalgia intensa, com 6 semanas de evolução, e febre 3 semanas após o início do quadro algico. Os achados imagiológicos da TC e da RM da coluna dorso-lombar foram sugestivos de lesões ósseas líticas. Foram colocadas as hipóteses de metastização óssea de CHC ou

lesões líticas do MM. As características morfológicas e imunohistoquímicas da lesão óssea biopsada foram fundamentais para o diagnóstico definitivo de metástase de CHC.

Os avanços na terapêutica do CHC e nas técnicas de imagem para diagnóstico conduziram a aumento da sobrevida destes doentes e, conseqüentemente, a um aumento da incidência de metastização.

A metastização do CHC pode ser intra ou extra-hepática, sendo a primeira a mais comum.^{36,37} As lesões intra-hepáticas podem ser eficazmente tratadas com técnicas como a ablação percutânea, nomeadamente a radiofrequência, e a quimioembolização intra-arterial percutânea.²⁵ A metastização intra-hepática ocorre geralmente tarde no curso da doença e a maioria dos doentes sucumbe precocemente à falência hepática, devido à invasão tumoral do parênquima.³⁸

A metastização extra-hepática foi anteriormente considerada um evento terminal, sabendo-se hoje que é um marcador de agressividade tumoral e não um fator independente de prognóstico. Assim, a principal causa de morte em doentes com metastização extra-hepática é a progressão das lesões intra-hepáticas e não as metástases à distância.²⁵

O pulmão, os gânglios linfáticos intra-abdominais, o osso e a glândula suprarrenal são as localizações mais frequentes de metastização extra-hepática.^{39,40} A metastização óssea é reportada, em alguns artigos, como incomum, no entanto a sua incidência tem vindo a aumentar, possivelmente devido ao aumento da *overall survival* (OS) dos doentes com CHC.^{41,42} Esta informação é corroborada por vários autores, nomeadamente por Harding *et al* que refere que a metastização óssea é comum, ocorrendo em 25.5%-38.5% dos doentes com doença extra-hepática, verificando-se que a maioria destes doentes apresenta lesões ósseas múltiplas.^{43,42,30,37} Relativamente à metastização óssea como manifestação inaugural do CHC os dados da literatura não são claros. Estão publicados múltiplos *case reports* que relatam casos de doentes com metástases ósseas como apresentação inicial de CHC.³⁷ Os estudos sobre a prevalência, fatores de risco e de prognóstico da metastização óssea no CHC são escassos.⁴³ No estudo conduzido por Gou *et al*, que avaliou 1567 doentes com CHC e metástases ósseas à data do diagnóstico, a prevalência de lesões ósseas foi de apenas 4.29%.⁴³

A metastização óssea manifesta-se por dor, fraturas patológicas e quadros neurológicos, nomeadamente compressão medular, e compromete a qualidade de vida dos doentes. Harding *et al* avaliou 459 doentes com CHC e metastização extra-hepática. Cerca de 1/3 destes apresentavam lesões ósseas à data do diagnóstico ou vieram a desenvolvê-las no decurso da doença. Este autor refere que os doentes com infeção pelo VHB têm um risco acrescido de metastização óssea.²⁴ Gou *et al* refere que os fatores de risco para a metastização óssea são por sua vez, o género masculino, o estadio tumoral avançado, o envolvimento ganglionar e a presença de metástases intra-hepáticas e extra-hepáticas.⁴³

A identificação dos fatores de risco para desenvolvimento de metástases ósseas permitiria selecionar os doentes que beneficiariam de rastreio de lesões ósseas e da instituição precoce de tratamento adequado. Contudo, não existem recomendações que definam o método de rastreio, a frequência e a população que deve ser rastreada. De acordo com várias *guidelines*, incluindo as do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), admite-se a necessidade de avaliação radiográfica em doentes de risco e por isso o rastreio é recomendado em doentes sintomáticos, sendo mandatória como parte da avaliação de candidatos a transplante hepático.^{43,24}

A forma de metastização óssea do CHC é do tipo osteolítico, com aumento da destruição óssea. Cerca de 40-75% dos doentes tem metástases na coluna vertebral, seguindo-se, por ordem de prevalência, os ossos da bacia, as costelas e o crânio.^{44,45,43,46,39} O diagnóstico das lesões ósseas pode ser efetuado por radiografia simples, TC, RM e por cintigrafia, sendo que esta revelou taxa de falsos-negativos elevada, justificando-se na composição lítica das lesões ósseas.⁴⁷

Apesar de se considerar que as metástases ósseas não conferem um pior prognóstico em termos de redução da sobrevida, os eventos relacionados com o esqueleto (ERE) são um fator de prognóstico independente associado a diminuição da OS.²⁴ Nos ERE incluem-se as fraturas patológicas, a necessidade de cirurgia ou de radioterapia, a compressão medular e a hipercalecémia maligna.^{45,24,43} No estudo de Harding *et al*, a incidência de ERE aos 6 meses era de 50% e os doentes com infeção por VHB tiveram uma incidência significativamente mais elevada destes eventos.²⁴ Os autores do estudo referem que a incidência mais elevada de metástases ósseas e de ERE nos doentes com CHC associado a infeção pelo VHB pode traduzir um fenómeno

biológico ou tratar-se de um epifenómeno não controlado na análise retrospectiva realizada. Além dos ERE, a idade do doente, o valor da alfa-fetoproteína sérica e o *score* de Child-Pugh são fatores independentes de mau prognóstico do CHC com metastização extra-hepática.

No caso em específico, o doente apresentou metastização da coluna dorso-lombar e dos ossos da bacia. A metastização da coluna vertebral pode causar complicações como dor, instabilidade da coluna, fraturas patológicas e compressão medular. A compressão medular é um quadro grave que pode manifestar-se por dor e défices neurológicos como paraparésia, paraplegia e disfunção de esfíncteres urinário e fecal.^{40,44,48} Apesar do envolvimento espinhal, indicar normalmente um mau prognóstico, este pode ser variável, podendo apresentar sobrevidas prolongadas, até cerca de 2 anos.⁴⁴

A disseminação metastática do CHC ocorre maioritariamente por via hematogénea, pela capacidade das células neoplásicas de invadirem as veias porta, hepáticas e a cava inferior, com consequente disseminação para a circulação pulmonar e sistémica. A metastização da coluna vertebral, a localização mais frequente das metástases ósseas do CHC, pode ocorrer por mecanismos diferentes, nomeadamente através do plexo veia porta-plexos venosos paravertebrais que se estendem a partir da cavidade pélvica.^{46,49} A trombose parcial da veia porta e/ou a presença de hipertensão portal, frequentes nos doentes com CHC, facilita a disseminação das células neoplásicas por esta via.⁴⁶ A existência de metástase ósseas da coluna vertebral na ausência de metástases pulmonares, como ocorreu neste doente à data do diagnóstico, pode ser explicado por este mecanismo de disseminação hematogénea.

Infelizmente, a maioria dos doentes com CHC está em estadios avançados da doença aquando do diagnóstico e apresentam concomitantemente doença hepática crónica. A associação de CHC e cirrose limita as opções terapêuticas e aumenta a morbilidade associada a qualquer modalidade terapêutica. Logo o tratamento do CHC deve ser equacionado tendo em conta os benefícios do mesmo e os potenciais efeitos adversos da intervenção médica.^{41,2}

Para estadiar a doença, é necessário considerar o *burden* tumoral, a extensão da disfunção hepática e o *performance status* do doente.^{2,43} Existiram e existem vários sistemas de estadiamento dos doentes com CHC, sabendo-se que todos os métodos

apresentam limitações e que, apesar disso, torna-se de vital importância a distinção dos doentes com e sem hepatopatia.

De entre os *scores* existentes, o mais utilizado no presente, segundo as *guidelines* mais recentes, é o algoritmo BCLC-*Barcelona Clinic Liver Cancer*. O BCLC estratifica os doentes em 5 estadios clínicos de acordo com a extensão do tumor primário, a presença de invasão macrovascular e de disseminação extra-hepática, o *performance status* individual e a função hepática, indicando as opções terapêuticas para cada estadio e fazendo a ligação entre o estadiamento, o tratamento e a esperança média de vida.^{2,32}

No BCLC, o *burden* tumoral é classificado de acordo com o número e tamanho dos nódulos hepáticos, a presença ou ausência de invasão macrovascular e a presença de disseminação extra-hepática. A disfunção hepática, quantifica-se pelo *score* de Child-Turcotte-Pugh, podendo associar-se a outras classificações como o *score* de MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) e o gradiente albumina-bilirrubina. O algoritmo BCLC classifica os doentes em 5 estadios, 0, A B C e D, por ordem crescente de gravidade.²

O *end-point* de qualquer tratamento é melhorar a sobrevivência do doente, com preservação da qualidade de vida, designando-se por eficaz qualquer intervenção que permita um aumento da longevidade de cerca de 100 dias.⁵⁰

Os doentes com CHC em estadios precoces (BCLC estádios 0 e A) são candidatos a ressecção cirúrgica ou transplante hepático ou, não tendo condições para cirurgia, têm indicação para ablação percutânea do tumor, nomeadamente ablação por radiofrequência. Os doentes submetidos a ressecção cirúrgica têm uma sobrevida aos 5 anos superior a 60% e cerca de 70% têm recorrência da doença aos 5 anos.² O transplante hepático só é possível em doentes que cumprem critérios específicos, os critérios de Milão, como são os casos de tumor solitário inferior a 5 cm ou até 3 nódulos nenhum deles com diâmetro superior a 3 cm.² Os doentes transplantados têm uma sobrevida de 60-80% aos 5 anos e a taxa de recorrência do CHC é inferior a 15%.²

Nos casos de CHC em estadios um pouco mais avançados (BCLC estadio B), a quimioembolização arterial é a terapêutica de primeira linha, usando-se em CHC multifocais, sem invasão macrovascular nem disseminação extra-hepática.⁵⁰

A quimioterapia no CHC revelou-se pouco útil, não havendo, no momento, nenhuma combinação de regime que mostre algum benefício.⁴¹

Os doentes com CHC em estadio avançado (BCLC estadio C) ou com doença em estadio intermédio (BCLC estadio B) e progressão após terapêutica transarterial (quimioembolização ou radioterapia interna seletiva) são candidatos a terapêuticas sistémicas. O sorafenib foi o primeiro fármaco sistémico aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento do CHC. É uma pequena molécula com a capacidade de bloquear várias enzimas cinases que inibem genes com potencial tumoral, como o BRAF, MEL, ERK, C-Kit, RET, via JAK-STT, VEGFR-2 e 3, FLT3, PDGFR, FGFR-1 e outros, inibindo a proliferação celular e a angiogénese tumoral.^{9,51,52} Este fármaco demonstrou benefícios em relação à sobrevivência, tendo mudado completamente o paradigma dos doentes com CHC avançado.^{53,52} Segundo 2 ensaios randomizados e controlados, o *Hepatocellular Carcinoma Assessement Randomized Protocolo* (SHARP) e o subsequente *Asia-Pacific Trial by Cheng et al*, o sorafenib demonstrou aumentar de forma significativa a sobrevida destes doentes e é hoje o tratamento *standard* do CHC avançado.⁵²

O sorafenib e o lenvatinib, outro inibidor das proteínas cinases, são os únicos fármacos aprovados pela FDA para tratamento de primeira linha do CHC avançado. Nos últimos anos, foram realizados vários ensaios e aprovados vários fármacos para tratamento de segunda linha, nomeadamente o regorafenib e anticorpos monoclonais como o nivolumab, o pembrolizumab e o ramucirumab.²

Focando-nos no doente aqui apresentado, este estava no estadio BCLC-C, isto é, tratava-se de um carcinoma multifocal sintomático, com invasão extra-hepática e invasão vascular. Neste caso, apesar da terapêutica com sorafenib, ocorreu progressão tumoral bastante significativa, com extensão da metastização óssea e aparecimento de metastização pleural e pulmonar e provavelmente esplénica e peritoneal, pelo que o fármaco foi suspenso.

O tratamento paliativo dirigido às metástases ósseas tem como objetivos o alívio da dor, a preservação da função e a manutenção da integridade óssea. É importante controlar os sintomas e prevenir os ERE. A designada *bone directed therapy* inclui terapêutica sistémica, com bifosfonatos, anti-inflamatórios e opióides, e em casos localizados pode considerar-se a utilização de radioterapia local. Esta abordagem

terapêutica melhora o prognóstico do doente e o seu tempo de sobrevivência, pela melhoria das suas condições globais.^{3245,54}

A radioterapia é eficaz no alívio da dor óssea, principalmente nos doentes com disfunção hepática, que, por esse motivo, podem ter uma redução da tolerância aos opióides.⁴⁵ Permite a palição eficaz em aproximadamente 60-90% dos casos, com cerca de 33% dos doentes a apresentar completo alívio da dor óssea.⁴⁸

Neste caso, como terapêutica paliativa foi utilizada a radioterapia, a administração de bisfosfonato e a analgesia com opióides. O ácido zoledrónico inibe a actividade dos osteoclastos e, dessa forma, alivia a dor e reduz o risco de fraturas.

Outra opção paliativa, que não foi utilizada neste caso, é a cirurgia paliativa. Pode melhorar a instabilidade mecânica e permite a descompressão urgente em casos de compressão medular. Infelizmente pode associar-se a várias complicações, como hemorragia devido às alterações da coagulação pela hepatopatia de base e edema medular pela hipoproteínemia, não sendo por isso recomendada na maioria dos casos.^{44,40}

O MM é uma neoplasia maligna de células B caracterizada pela proliferação monoclonal de plasmócitos malignos e pela produção de uma paraproteína monoclonal (paraproteína M), que pode ser detetada no sangue ou na urina, e lesão em órgão-alvo.⁵⁵

De entre a peculiaridade do caso, verifica-se ainda a presença de uma gamapatia biclonal, considerada rara na bibliografia, e definida pelo aparecimento simultâneo de duas paraproteínas M. Do ponto de vista fisiopatológico, a gamapatia biclonal deve-se à produção de duas paraproteínas M pelo mesmo clone plasmocitário ou à existência de dois clones plasmocitários diferentes que produzem, cada um deles, uma paraproteína M.^{56,57}

Pela presença concomitante de CHC, infeção crónica pelo VHB e MM, e atendendo a dados publicados na literatura, foi colocada a hipótese de relação causal da infeção pelo VHB com o desenvolvimento de MM.

Em relação ao VHB, sabe-se que é um vírus hepatotrópico, que consegue integrar-se no genoma dos hepatócitos. Estudos recentes confirmam que, para além

dessa característica, o VHB é também linfotrópico e tem capacidade de infetar e replicar-se nos linfócitos e monócitos humanos.^{58,28,59}

Em regiões endêmicas de infecção pelo VHB, como é o caso da China, Japão e Taiwan, verificou-se que a prevalência da infecção era superior em doentes com linfomas não Hodgkin em relação à população em geral. Em relação ao MM, um estudo efetuado no Japão mostrou que a incidência da infecção por VHB em doentes com MM era 3.2% mais alta que nos doentes não infetados.²⁸ Noutra meta-análise, publicada por Li *et al*, verificou-se que os indivíduos infetados por VHB têm um risco 1.3 vezes maior de desenvolver MM que os do grupo de controlo.⁶⁰

Huang *et al* concluiu também que a taxa de infecção pelo VHB é superior em doentes com MM do que noutras neoplasias hematológicas e colocou ainda a hipótese de que o antígeno de superfície do VHB pode ser um dos fatores influenciadores do prognóstico dos doentes com MM.²⁸

Os mecanismos propostos para a relação infecção por VHB-MM baseiam-se na estimulação antigénica prolongada associada à infecção crónica pelo VHB e à capacidade de integração do vírus no genoma dos linfócitos. A associação destes fatores é apontada como o *trigger* inicial da linfomagenese e da proliferação plasmocitária.⁵⁹ A confirmação desta relação e os mecanismos moleculares específicos envolvidos carecem de maior investigação.²⁷

Por curiosidade em relação ao nosso caso, têm surgido novas terapêuticas para o tratamento do MM. Entre estas encontra-se o sorafenib, que mostrou atividade anti-mieloma e que é, como já apresentado, a terapêutica de primeira linha em doentes com CHC em estadio avançado.⁵⁵

CONCLUSÃO

Conclui-se que a nível mundial existe um aumento da incidência de CHC. Certos países, como Itália e Japão, têm tido uma diminuição da incidência, provavelmente devido à vacinação infantil, à eficácia da terapêutica anti-VHC e às novas terapêuticas da infeção pelo VHB, que desta forma reduzem não só as taxas de infeção, mas também as taxas de incidência de CHC.

A metastização óssea do CHC também tem apresentado um aumento da incidência que estará diretamente relacionada com o aumento da sobrevida dos doentes com CHC. Os avanços dos métodos de diagnóstico, que permitem um diagnóstico mais precoce da doença, e as novas terapêuticas disponíveis, contribuíram para um aumento da esperança média de vida destes doentes, que é superior ao que se verificava no passado mesmo nos estadios avançados da doença. Perspetiva-se que, no futuro, os doentes irão apresentar taxas de *overall survival* cada vez maiores.

O caso clínico aqui reportado mostra que o CHC deve ser sempre considerado no diagnóstico diferencial de metastização óssea, que pode ser a manifestação inaugural da neoplasia, nomeadamente em doentes sem história conhecida de doença hepática crónica.

As metástases ósseas e os ERE comprometem a qualidade de vida dos doentes, motivam o recurso frequente aos serviços de saúde e estão associados a custos económicos elevados. O tratamento destes doentes deve ser realizado por uma equipa multidisciplinar e deve ser individual e multimodal, incluindo terapêutica farmacológica e radioterapia.

A identificação dos fatores de risco para metastização óssea do CHC poderá permitir no futuro a identificação dos doentes em risco, o diagnóstico precoce das lesões e o aumento da sobrevida dos doentes.

Por último, apesar de ainda ser colocada como uma hipótese teórica a relação infeção pelo VHB-MM, preconiza-se a necessidade de maior investigação nesta área verificando-se essa relação noutras entidades como, por exemplo, na relação do linfoma de Burkitt e a infeção pelo vírus Epstein-Barr.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento muito especial à Doutora Sandra Braz, por ter aceite o meu convite e orientar este Trabalho Final de Mestrado. Agradeço muito toda a partilha de conhecimento, a motivação, o interesse sempre demonstrado, e por todo o apoio e disponibilidade ao longo da caminhada. Agradeço igualmente por como minha professora e depois tutora, ter sido um exemplo como profissional médica e como pessoa, demonstrando-me sempre que os doentes são a base de tudo aquilo que é a Medicina.

Ao Professor Doutor Rui Vitorino, um grande bem-haja, pelo projeto que desenvolveu ao longo dos anos na Faculdade de Medicina de Lisboa, no âmbito do ensino médico da Medicina Interna, demonstrando sempre um sentido de honra para com o ensino e com a Medicina, fomentando em nós uma vontade de dedicação e excelência.

Agradeço de igual forma, aos meus avós que infelizmente não presentes já, mas que sempre foram um dos maiores suportes, e uma fonte de aprendizagem extrema.

Agradeço à minha mãe, que está sempre presente, com toda a paciência possível, sendo sempre o maior apoio incondicional.

Por fim, agradeço a todos os meus amigos e a todos aqueles que se cruzaram no meu caminho ao longo dos últimos 6 anos, pois sabemos que não é possível caminhar sozinho nesta grande instituição que é a Medicina e à qual muito me orgulho de pertencer como aluna e no futuro como Médica.

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2018. 2018;68:394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Augusto Villanueva, M.D. PD. Hepatocellular Carcinoma. *new engl J Med Rev.* 2019;380:1450-6. doi:10.1056/NEJMra1713263
3. World Health Organization. Updated WHO projections of mortality and causes of death 2016-2060. 2018;2016(1):1-26.
https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections_method.pdf?ua=1.
4. Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Joseph (Harvard Medical School Boston) Loscalzo, Dennis L. (Harvard Medical School Boston) Kasper SL (Univ OC-SFH e JL (Northwestern MSJ). *Harrisons Principles of Internal Medicine*. Twentieth. (-McGraw-Hill Education, ed.); 2018.
5. Sagnelli E, Macera M, Russo A, Coppola N, Sagnelli C. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma. *Infection*. 2019;(0123456789). doi:10.1007/s15010-019-01345-y
6. Christian Trépo, Henry L Y Chan AL. Hepatitis b virus infection. *Liver Dis Child Fourth Ed.* 2014;Vol 384:176-294. doi:10.1017/CBO9781139012102.019
7. Lee MH, Yang HI, Liu J, et al. Prediction models of long-term Cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: Risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology*. 2013;58(2):546-554. doi:10.1002/hep.26385
8. Adrian M. Di Bisceglie MD. *Hepatitis B And Hepatocellular Carcinoma.*; 2009. doi:10.1038/jid.2014.371
9. Hemming AW, Mekeel K, Berumen J. Hepatitis B and H e p a t o c e l l u l a r C a r c i n o m a. *Clin Liver Dis*. 2019;20(4):703-720. doi:10.1016/j.cld.2016.06.007
10. Yuen M-F, Chen D-S, Dusheiko GM, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Publ Gr.* 2018;4:1-21. doi:10.1038/nrdp.2018.35
11. Chien-Jen Chen, ScD Hwai-I. Yang, MSc Jun Su, MD, MSc Chin-Lan Jen, MSc San-Lin You, PhD Sheng-Nan Lu, MD, PhD Guan-Tarn Huang, MD Uchenna H. Iloeje, MD M for the R-HSG. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA*. 2006;295(1):65-73.
12. Vlachogiannakos J, Papatheodoridis G, Vlachogiannakos J, Papatheodoridis G. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy. 2013;19(47):8822-8830. doi:10.3748/wjg.v19.i47.8822
13. Kanda T, Goto T, Hirotsu Y, Moriyama M, Omata M. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections: A review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6). doi:10.3390/ijms20061358
14. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(3):249-255. doi:10.1016/j.bpg.2017.04.010
15. Xu C, Zhou W, Wang Y, Qiao L. Hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 2014;345(2):216-222. doi:10.1016/j.canlet.2013.08.035

16. Li Y, Yang F, Lu H, Zhang J. 2016 Hepatocellular Carcinoma : Global view Hepatocellular carcinoma and hepatitis B surface protein. 2016;22(6):1943-1952. doi:10.3748/wjg.v22.i6.1943
17. Levrero M, Zucman-rossi J. Review Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma Review. *J Hepatol.* 2016;64(1):S84-S101. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.021
18. Chang M, You S, Chen C, et al. Decreased Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Vaccinees : A 20-Year Follow-up Study. 2009;101(19). doi:10.1093/jnci/djp288
19. Fernández-Rodríguez CM. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014;5(3):175. doi:10.4292/wjgpt.v5.i3.175
20. Yang SC, Lee CM, Hu TH, et al. Virological response to entecavir reduces the risk of liver disease progression in nucleos(t)ide analogue-experienced HBV-infected patients with prior resistant mutants. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(9):2154-2163. doi:10.1093/jac/dkt147
21. Thi Vo T, Poovorawan K, Charoen P, et al. Association between Hepatitis B Surface Antigen Levels and the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2019;20(8):2239-2246. doi:10.31557/apjcp.2019.20.8.2239
22. Coelho M, Marinho RT, Rodrigues T. Mortality Associated with Hepatobiliary Disease in Portugal between 2006 and 2012. 2018:123-131. doi:10.1159/000484868
23. Latinoamericana A. Clinical Practice Guidelines EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines : Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis European Association for the Study of the Liver ↑ , Clinical Practice Guidelines. 2015;63:237-264.
24. Harding JJ, Abu-Zeinah G, Chou JF, et al. Frequency, morbidity, and mortality of bone metastases in advanced hepatocellular carcinoma. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16(1):50-58. doi:10.6004/jnccn.2017.7024
25. Koji Uchino, MD1; Ryosuke Tateishi, MD, PhD1; Shuichiro Shiina, MD, PhD1; Miho Kanda, MD, PhD2; Ryota Masuzaki, MD, PhD1; Yuji Kondo, MD, PhD1; Tadashi Goto, MD, PhD1; Masao Omata, MD, PhD3; Haruhiko Yoshida, MD, PhD1; and Kazuhiko Koike, MD P. Hepatocellular Carcinoma With Extrahepatic Metastasis. 2011:4475-4483. doi:10.1002/cncr.25960
26. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early Detection , Curative Treatment , and Survival Rates for Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis : A Meta-analysis. 2014;11(4). doi:10.1371/journal.pmed.1001624
27. Li Y, Bai O, Liu C, et al. Association between hepatitis B virus infection and risk of multiple myeloma : a systematic review and meta-analysis. 2016:307-314. doi:10.1111/imj.12981
28. Huang B, Li J, Zhou Z, Zheng D, Liu J, Chen M. High prevalence of hepatitis B virus infection in multiple myeloma. 2012;53(58):270-274. doi:10.3109/10428194.2011.610013
29. Alauddin Z, Shahid A, Fatima N, Masood M, Qureshi A, Mirza ZR. Unusual presentation of bone metastasis from hepatocellular carcinoma mimicking as breast lump. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2016;26(8):710-711.

30. Mantonakis EI, Margariti TS, Petrou AS, et al. A pathological fracture and a solitary mass in the right clavicle : an unusual first presentation of HCC and the role of immunohistochemistry. *World J Surg Oncol*. 2012;10(1):50. doi:10.1186/1477-7819-10-50
31. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma : clinical frontiers and perspectives. 2014:844-855. doi:10.1136/gutjnl-2013-306627
32. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. Clinical Practice Guidelines OF HEPATOLOGY EASL Clinical Practice Guidelines : Management of hepatocellular carcinoma q. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
33. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. 2003;362:1907-1917.
34. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301-1314. doi:10.1016/S0140-6736(18)30010-2
35. Forner A, Reig M, Bruix J. Seminar Hepatocellular carcinoma. 2018:1301-1314. doi:10.1016/S0140-6736(18)30010-2
36. Hong YM, Yoon KT, Cho M, et al. Bone marrow metastasis presenting as bicytopenia originating from hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(2):267-271. doi:10.3350/cmh.2015.0017
37. Attili V, Babu K, Lokanatha D, Bapsy P, Ramachandra C, Rajshekar H. Bone metastasis in hepatocellular carcinoma: Need for reappraisal of treatment. *J Cancer Res Ther*. 2008;4(2):93-94. doi:10.4103/0973-1482.42257
38. Subasinghe D, Keppetiyagama CT, Sudasinghe H, Wadanamby S, Perera N, Sivaganesh S. Solitary scalp metastasis - A rare presentation of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Innov Res*. 2015;9(1):4-6. doi:10.1186/s13022-015-0013-2
39. Terada T, Maruo H. Unusual extrahepatic metastatic sites from hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(5):816-820.
40. Zheng W, Wu J, Xiao JR, Guo Q. Survival and health-related quality of life in patients with spinal metastases originated from primary hepatocellular carcinoma. *J Evid Based Med*. 2013;6(2):81-89. doi:10.1111/jebm.12034
41. Bhatia R, Ravulapati S, Befeler A, Dombrowski J, Gadani S, Poddar N. Hepatocellular Carcinoma with Bone Metastases: Incidence, Prognostic Significance, and Management—Single-Center Experience. *J Gastrointest Cancer*. 2017;48(4):321-325. doi:10.1007/s12029-017-9998-6
42. Santini D, Pantano F, Riccardi F, et al. Natural history of malignant bone disease in hepatocellular carcinoma: Final results of a multicenter bone metastasis survey. *PLoS One*. 2014;9(8):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0105268
43. Guo X, Xu Y, Wang X, et al. Advanced hepatocellular carcinoma with bone metastases: Prevalence, associated factors, and survival estimation. *Med Sci Monit*. 2019;25:1105-1112. doi:10.12659/MSM.913470
44. Rim CH, Choi C, Choi J, Seong J. Establishment of a disease-specific graded prognostic assessment for hepatocellular carcinoma patients with spinal metastasis. *Gut Liver*. 2017;11(4):535-542. doi:10.5009/gnl16486
45. Santini D, Pantano F, Riccardi F, et al. Natural History of Malignant Bone Disease in Hepatocellular Carcinoma : Final Results of a Multicenter Bone Metastasis Survey.

9(8):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0105268

46. Fukutomi M, Yokota M, Chuman H, et al. Increased incidence of bone metastases in hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(9):1083-1088. doi:10.1097/00042737-200109000-00015
47. Chen CY, Wu K, Lin WH, et al. High false negative rate of Tc-99m MDP whole-body bone scintigraphy in detecting skeletal metastases for patients with hepatoma. *J Formos Med Assoc*. 2012;111(3):140-146. doi:10.1016/j.jfma.2011.01.005
48. Choi C, Seong J. Predictive factors of palliative radiotherapy response and survival in patients with spinal metastases from hepatocellular carcinoma. *Gut Liver*. 2015;9(1):94-102. doi:10.5009/gnl14009
49. Tamaki K, Shimizu I, Urata M, et al. A patient with spinal metastasis from hepatocellular carcinoma discovered for neurological findings. *World J Gastroenterol*. 2007;13(19):2758-2760. doi:10.3748/wjg.v13.i19.2758
50. Bruix J, Sherman M. AASLD PRACTICE GUIDELINE Management of Hepatocellular Carcinoma. 2005:1208-1236. doi:10.1002/hep.20933
51. Cheng A, Kang Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma : a phase III randomised , double-blind , placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):25-34. doi:10.1016/S1470-2045(08)70285-7
52. Liu C, Chen K, Chen P. Treatment of Liver Cancer. 2015:1-17.
53. Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, Ferris J V., Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2000;216(3):698-703. doi:10.1148/radiology.216.3.r00se24698
54. Md Radzi AB, Tan SS. A case report of metastatic hepatocellular carcinoma in the mandible and coracoid process. *Med (United States)*. 2018;97(4):4-7. doi:10.1097/MD.00000000000008884
55. Gentile M, Martino M, Recchia AG, Vigna E, Morabito L, Morabito F. Sorafenib for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(6):743-749. doi:10.1517/13543784.2016.1169272
56. Banerjee A, Pimpalgaonkar K, Christy AL. A rare case of multiple myeloma with biclonal gammopathy. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(12):BD03-BD04. doi:10.7860/JCDR/2016/22466.8984
57. Yadav A, Reddy R, M M. Multiple Myeloma with Biclonal Gammopathy of IgA Kappa Variant: A Case Report. *Biochem Anal Biochem*. 2017;06(04):5-6. doi:10.4172/2161-1009.1000345
58. Su TH, Liu CJ, Liu H, et al. Chronic hepatitis B is associated with an increased risk of B - cell non - Hodgkin ' s lymphoma and multiple myeloma. *wileyonlinelibrary.com/journal/apt* ©. 2019;(June 2018). doi:10.1111/apt.15132
59. Becker N, Byl A, Friedrich S, et al. Hepatitis B virus infection is associated with deletion of chromosome 8p in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2013;90(4):279-285. doi:10.1111/ejh.12018
60. Li Y, Bai O, Liu C, et al. Association between hepatitis B virus infection and risk of multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*.

2016;46(3):307-314. doi:10.1111/imj.12981